CORSO INTEGRATO DI GENETICA

a.a. 2011-2012

Prof. Pier Franco Pignatti

22.11.2011

Lezioni N. 37-38

Caratteri Autosomici Dominanti (AD)

Malattie mendeliane, alberi genealogici, espressività, penetranza, epistasi, insorgenza tardiva, nuove mutazioni, mosaicismo

Malattie mendeliane

CATALOGO DELLE MALATTIE MENDELIANE

MENDELIAN INHERITANCE IN MAN (MIM)

A CATALOG OF HUMAN GENES AND GENETIC DISORDERS

TWELFTH EDITION

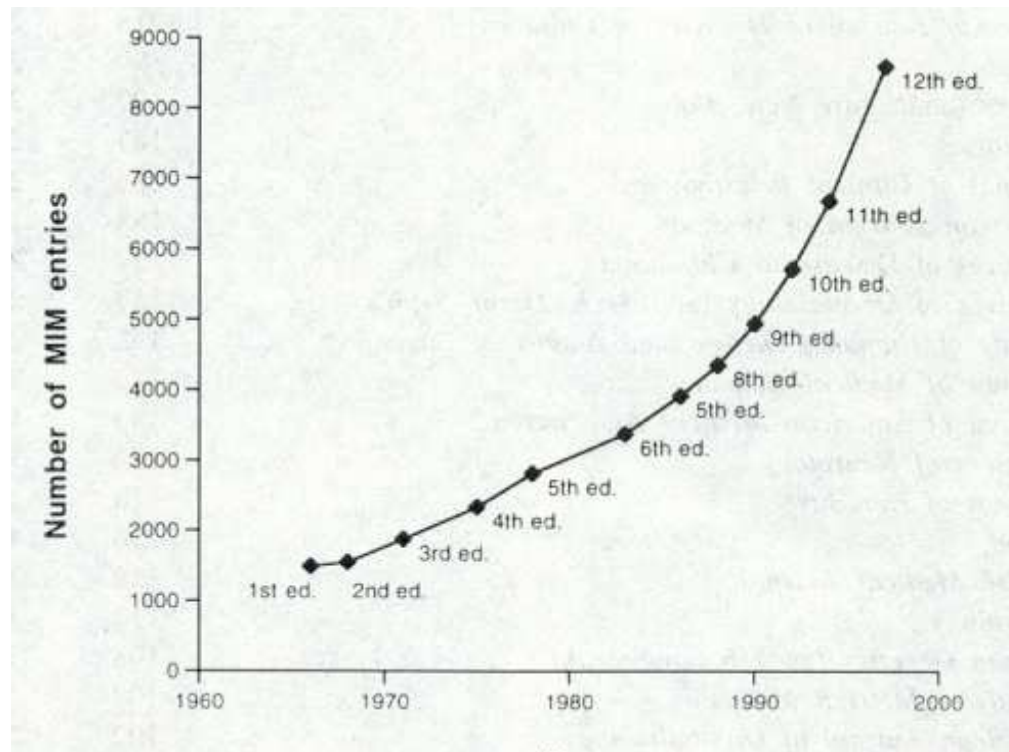
Victor A. McKusick, M.D.

with the assistance of

Stylianos E. Antonarakis, M.D., Clair A. Francomano, M.D.,
Orest Hurko, M.D., Alan F. Scott, Ph.D.,
Moyra Smith, M.D., Ph.D., David Valle, M.D.,
and others

THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY PRESS
Baltimore and London • 1998

MIM: le 12 edizioni cartacee pubblicate dal 1966 al 1998

Numero di voci nelle diverse edizioni del catalogo

MIM: ultima edizione cartacea nel 1998

OMIM: edizione online, ***www.ncbi.nlm.nih.gov/omim***

OMIM

Online Mendelian Inheritance in Man

CARATTERI	N	(%)
Autosomici	19.661	(93,8)
Legati al cromosoma X	1.167	(5,6)
Legati al cromosoma Y	59	(0,3)
Mitocondriali	65	(0,3)
Totale	20.952	(100)

21.11.2011, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/mimstats.html

Statistiche OMIM al 21.11.2011

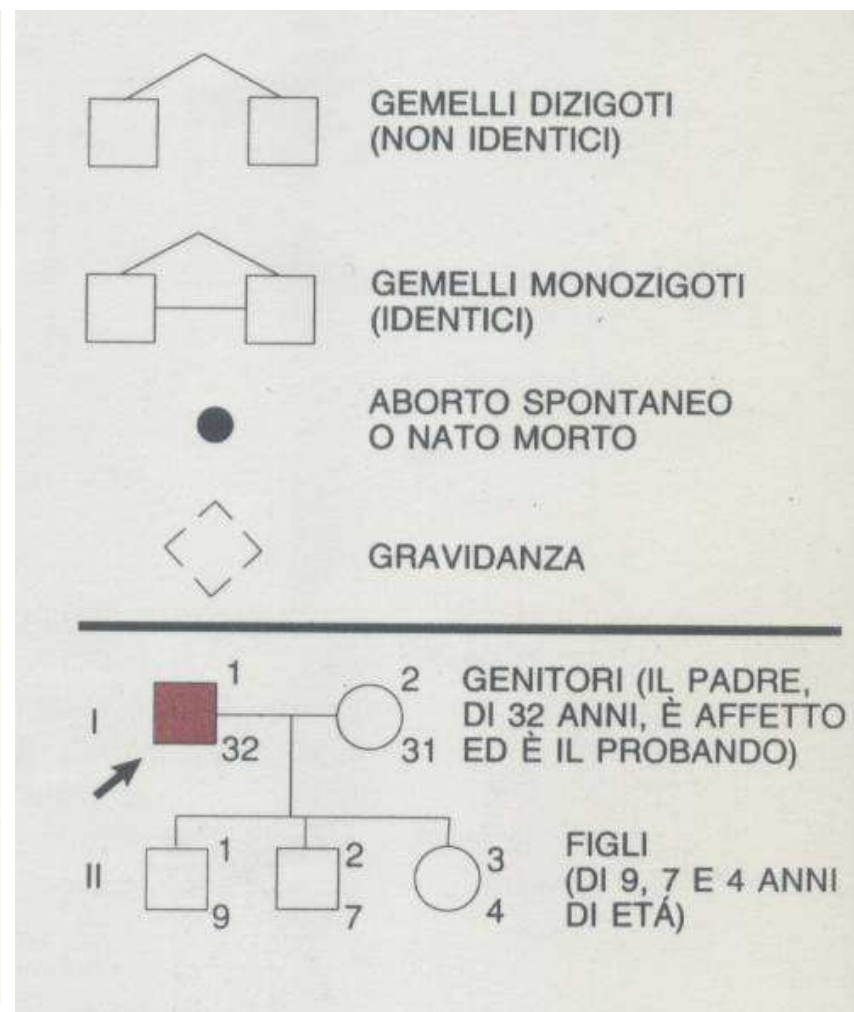
82% geni sufficentemente sicuri

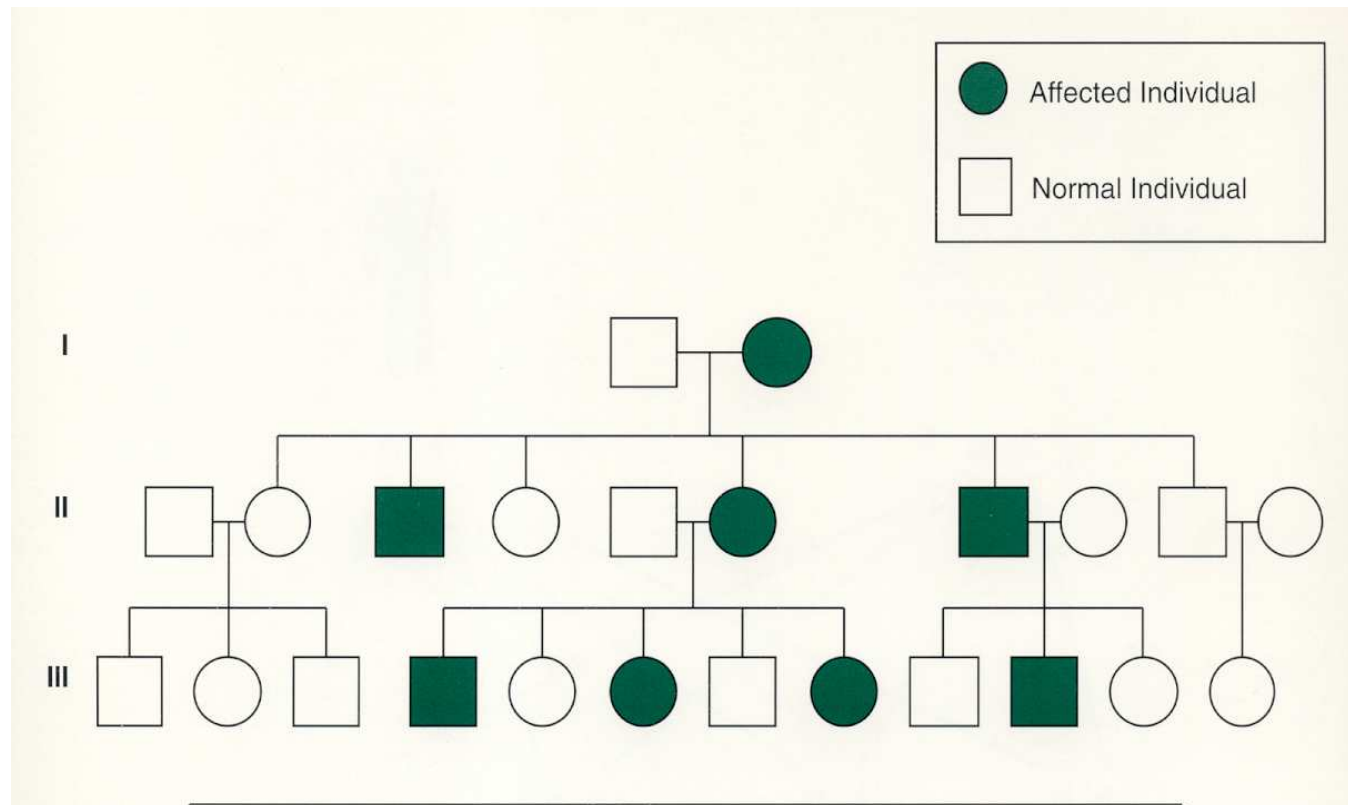
Gene con sequenza nota	13.716	(65%)
Gene con sequenza e fenotipo noti	181	(1%)
Fenotipo descritto,base mol. nota	3.329	(16%)
Fenotipo mendeliano o locus, base molecolare ignota	1.793	(9%)
Altro, soprattutto fenotipi con possibile base mendeliana	1.933	(9%)
TOTALE	20.952	(100%)

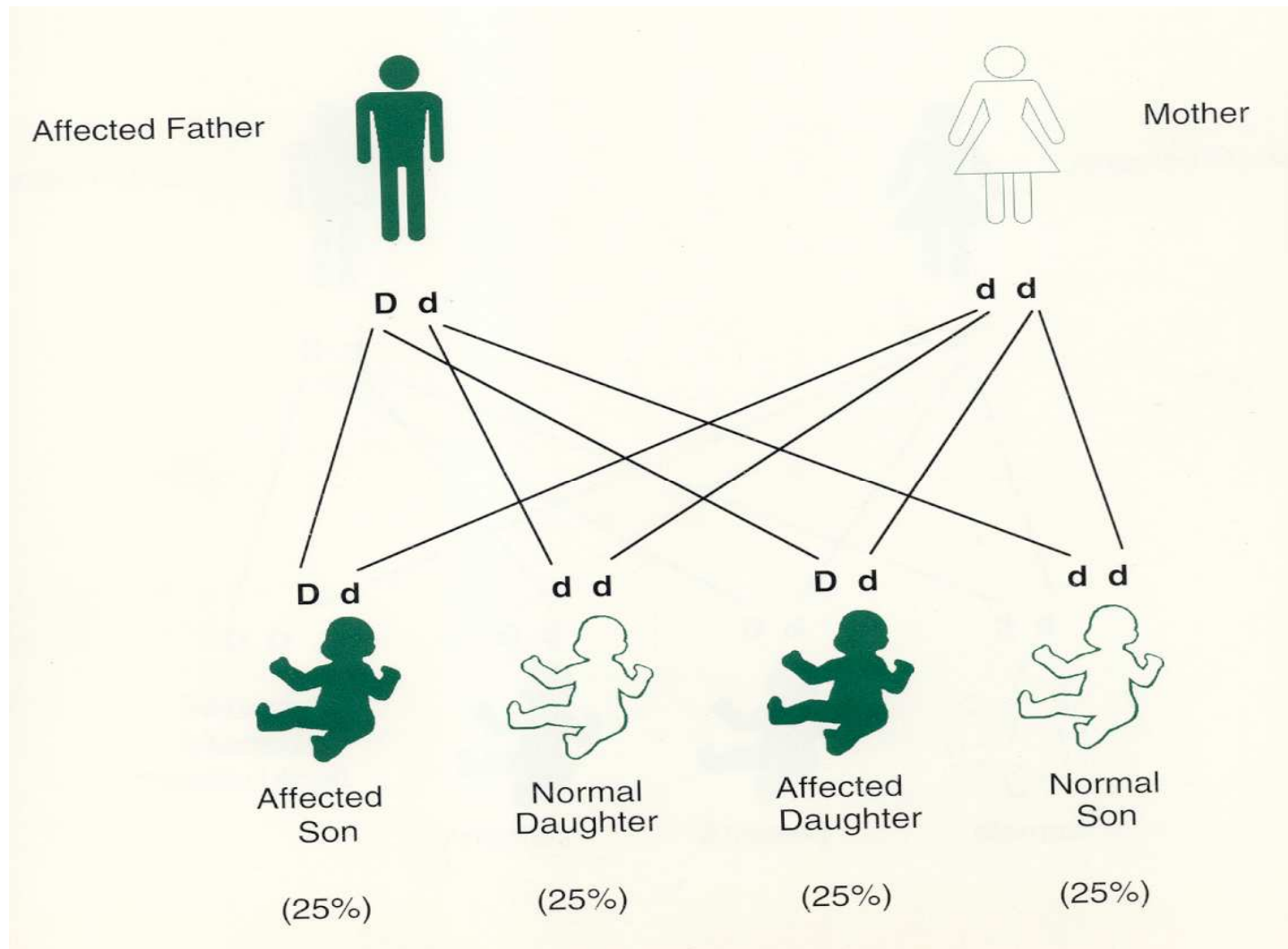
PROBLEMI DI CLASSIFICAZIONE

- Geni senza malattia
- Malattie senza geni
- Geni con più malattie (eterogeneità fenotipica)
- Malattie con più geni (eterogeneità di locus)

Alberi genealogici

Simboli usati negli alberi genealogici

Ereditarietà Autosomica Dominante

Albero genealogico per un carattere autosomico dominante (AD)

Counseling aids for geneticists, Greenwood Genetic Center 1995

Segregazione di un carattere AD (un genitore affetto)

Criteri per distinguere ereditarietà AD

- Il carattere appare in tutte le generazioni, ogni affetto ha di norma un genitore affetto
- Sono affetti sia maschi che femmine e trasmettono il carattere con eguale probabilità ai figli di entrambi i sessi
- Ogni figlio di un genitore affetto ha il rischio del 50% di essere affetto
- Membri non affetti della famiglia non trasmettono il carattere ai figli

Brachidattilia: il primo caso di ereditarietà AD nell’uomo

Figura 88. *Albero genealogico della brachidattilia, il primo caso dimostrato di ereditarietà mendeliana dominante nell’uomo.* [Da FARABEE, *Papers Peabody Mus.*, Harvard Univ., 3, 1905].

1905

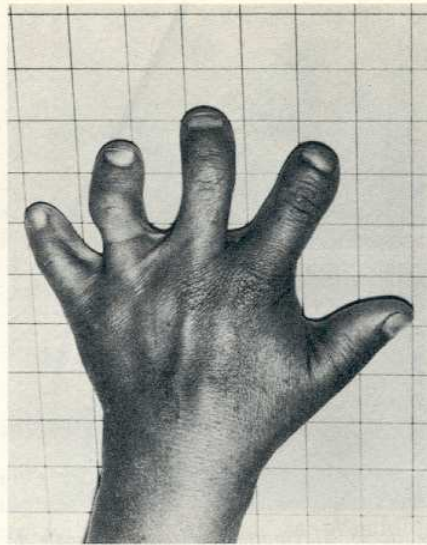
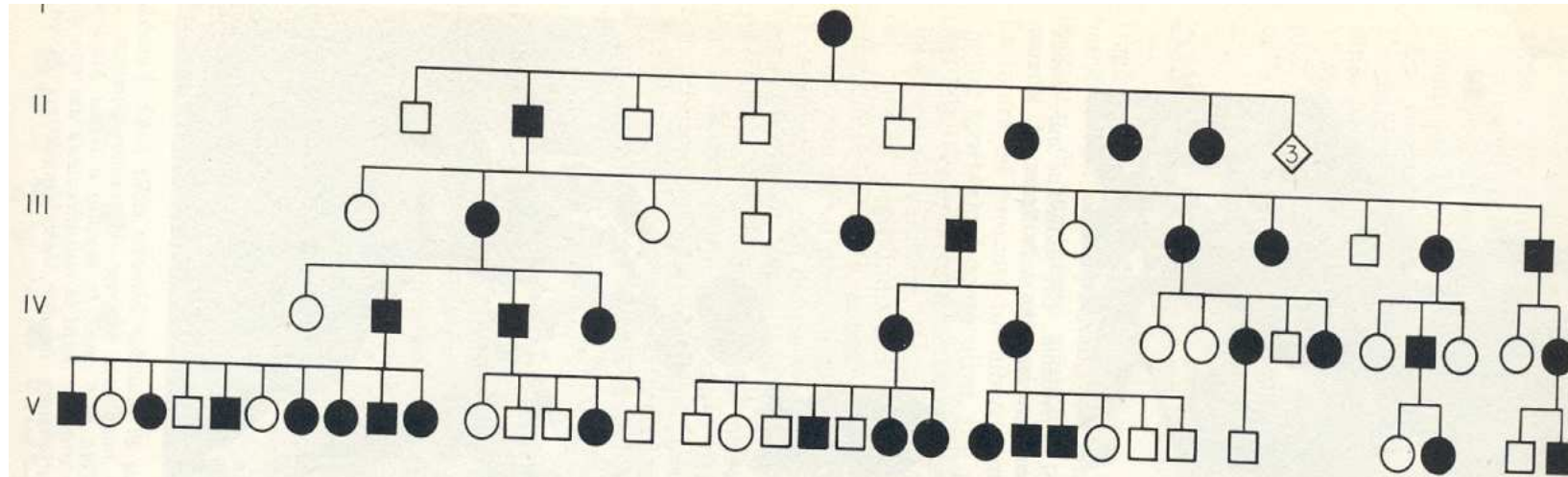
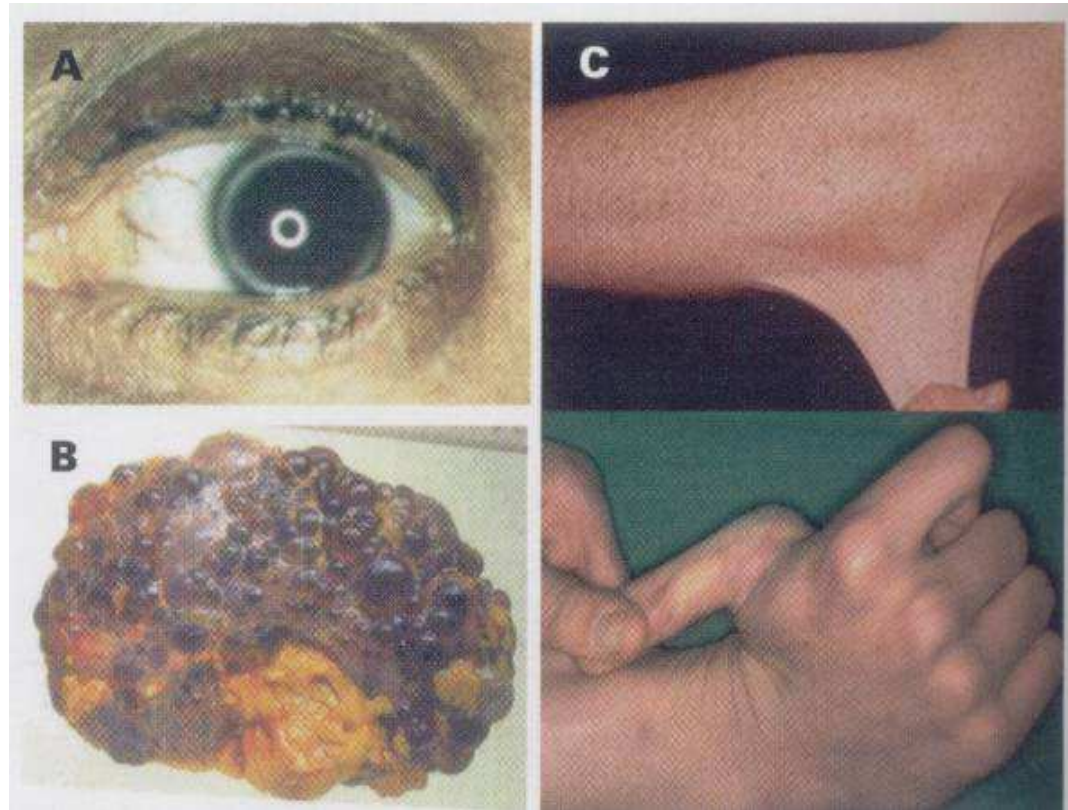



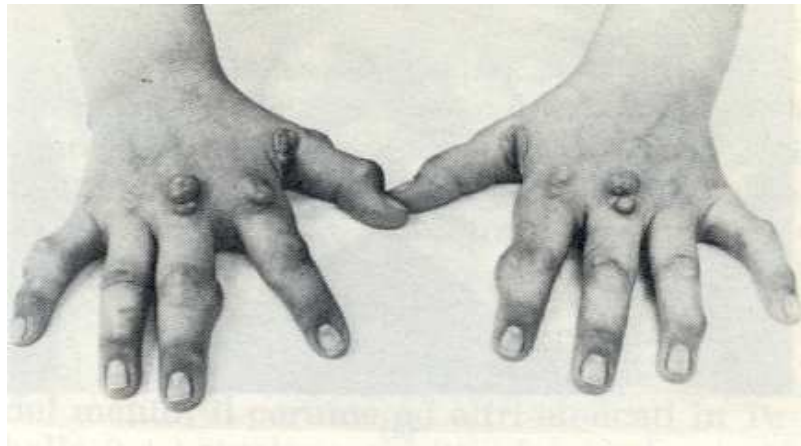
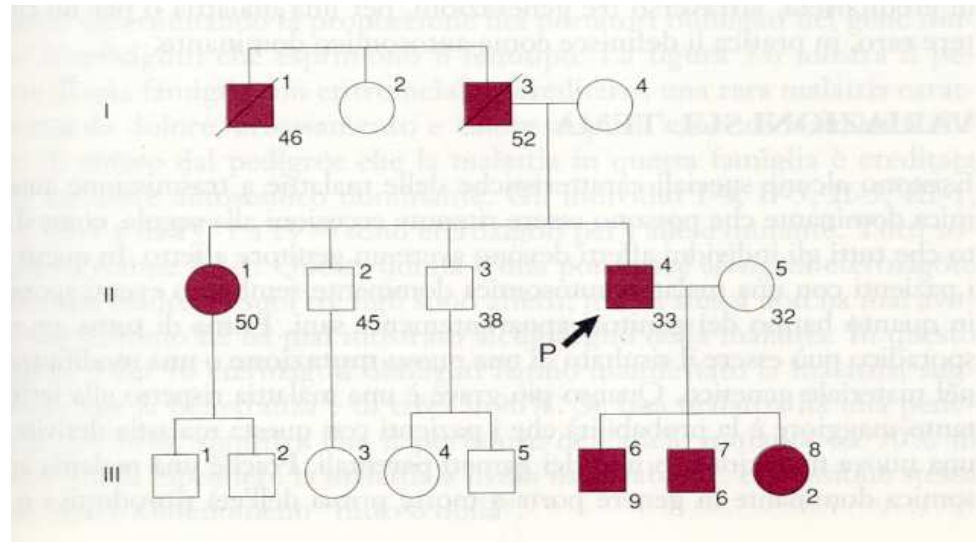
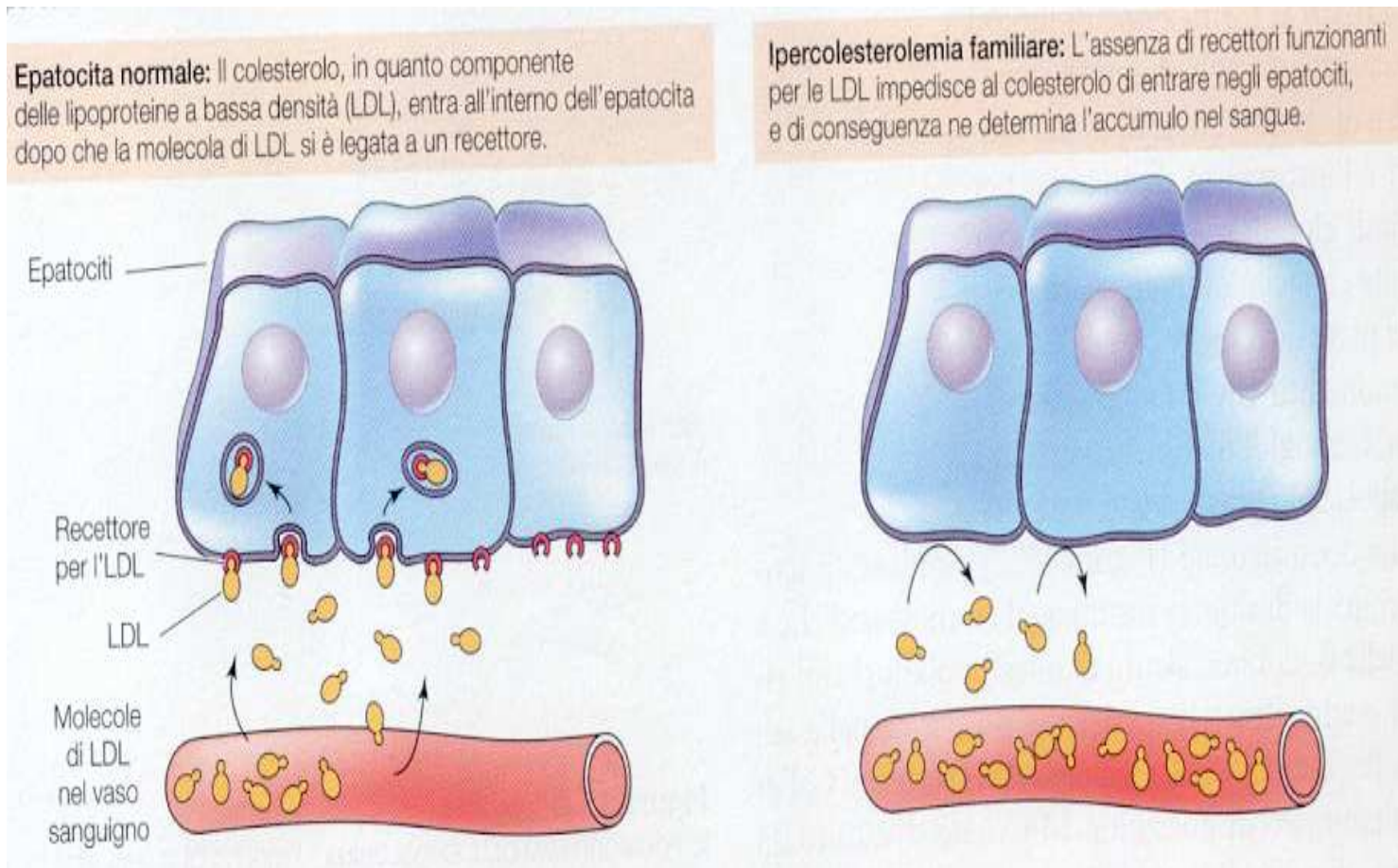
Figura 87. *Mano di individuo con brachidattilia. A. Fotografia. B. Radiografia. Notare, tra le numerose anomalie scheletriche, le ossa della falange mediana e terminale anormalmente corte e parzialmente fuse.* [HOEFNAGEL e GERALD, *Ann. Hum. Genet.*, **29**, 1966].

Molti tipi, molti geni legati alla via di espressione della BMP (Bone Morphogenetic Protein) come shh.

Frequenza delle più comuni malattie autosomiche dominanti

Malattia	Frequenza
Otosclerosi dominante	3
Ipercolesterolemia familiare	2
Rene policistico dell'adulto	0,8
Esostosi multiple	0,5
Corea di Huntington	0,5
Neurofibromatosi	0,4
Distrofia miotonica	0,2
Sferocitosi congenita	0,2
Poliposi del colon	0,1
Cecità dominante	0,1
Sordità congenita dominante	0,1
Altre	2,1
TOTALE	10/1000

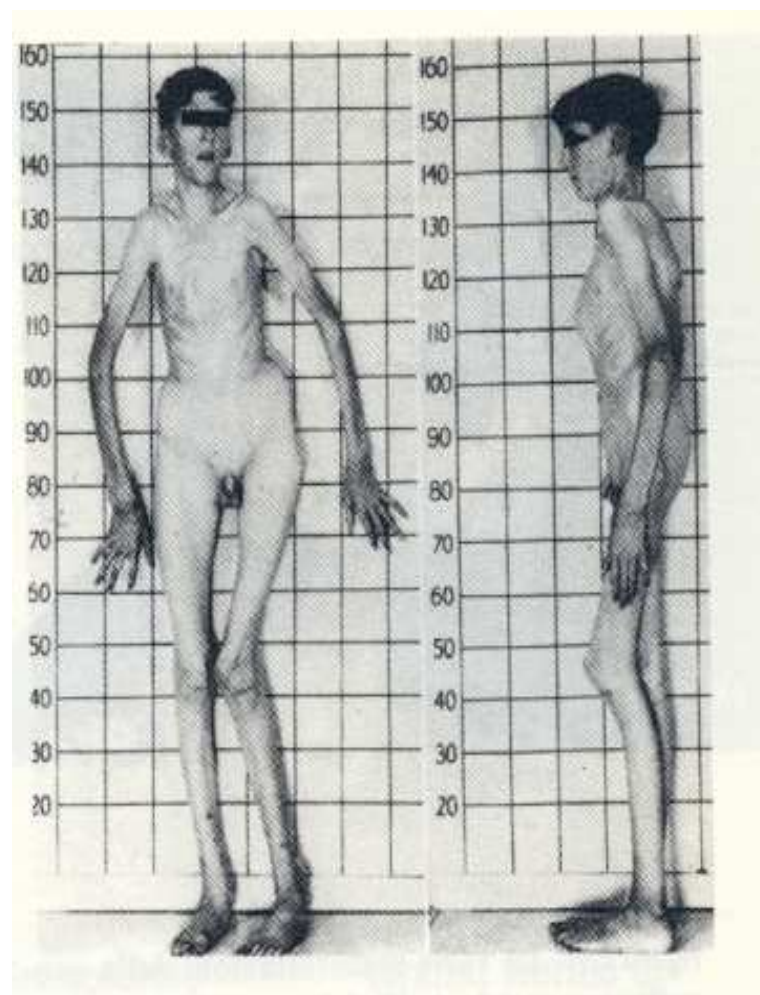
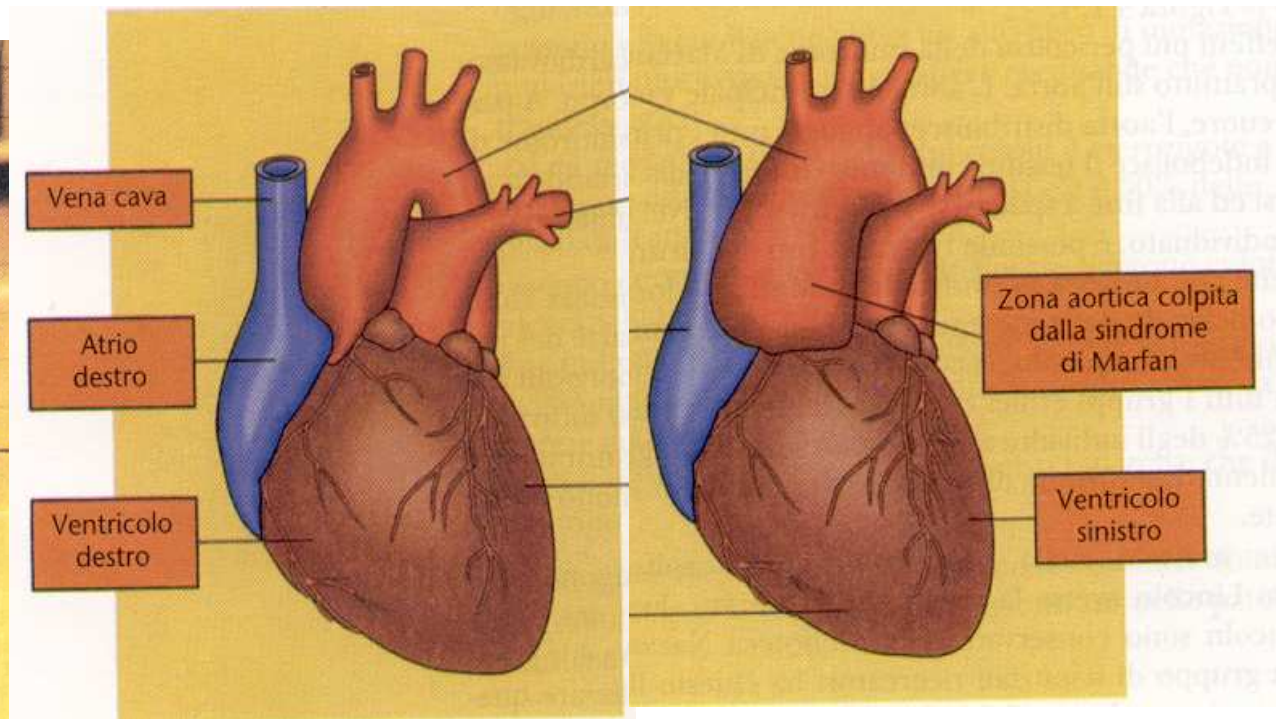
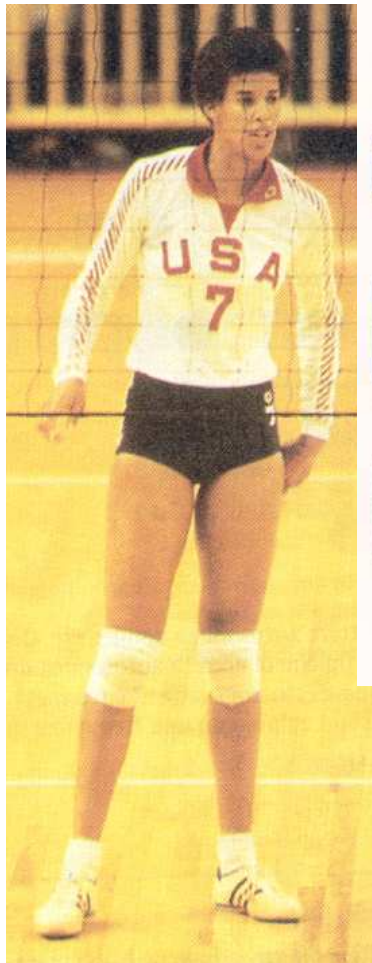
FENOTIPO DI ALCUNE MALATTIE AD

A) Ipercolesterolemia Familiare: arco corneale da deposito di colesterolo; B) Rene Policistico dell'adulto: cisti renali; C) Sindrome di Ehlers-Danlos: lassità cute e articolazioni

Ipercolesterolemia familiare (FH)

Difetto dei recettori LDL in FH

Mutazioni geni LDLR,APOB,PCSK9 (e una forma AR)

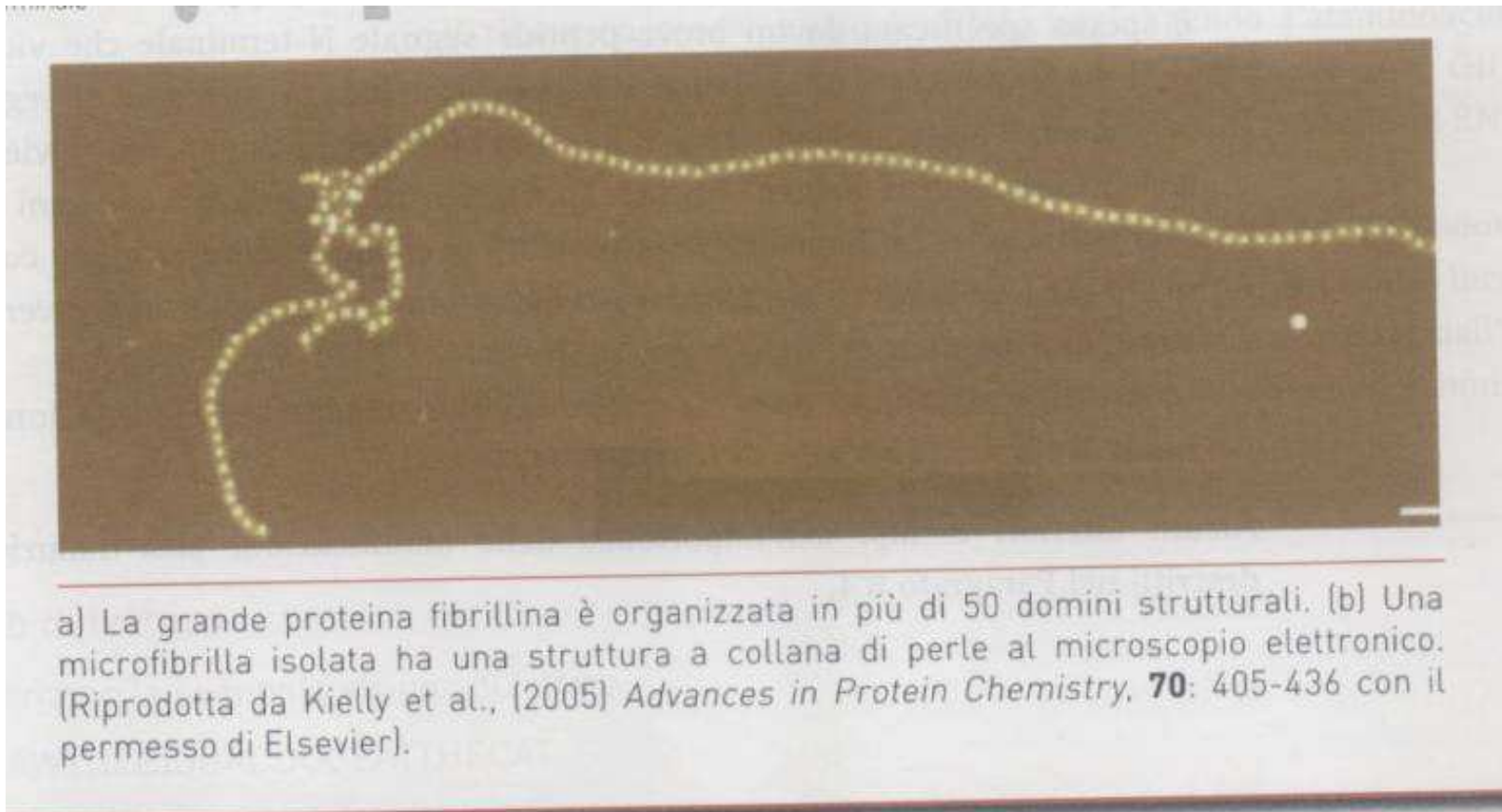
Ereditarietà autosomica dominante: peculiarietà

1. Espressività variabile
2. Penetranza ridotta
3. Epistasi
4. Insorgenza tardiva
5. Nuova mutazione
6. Mosaicismo

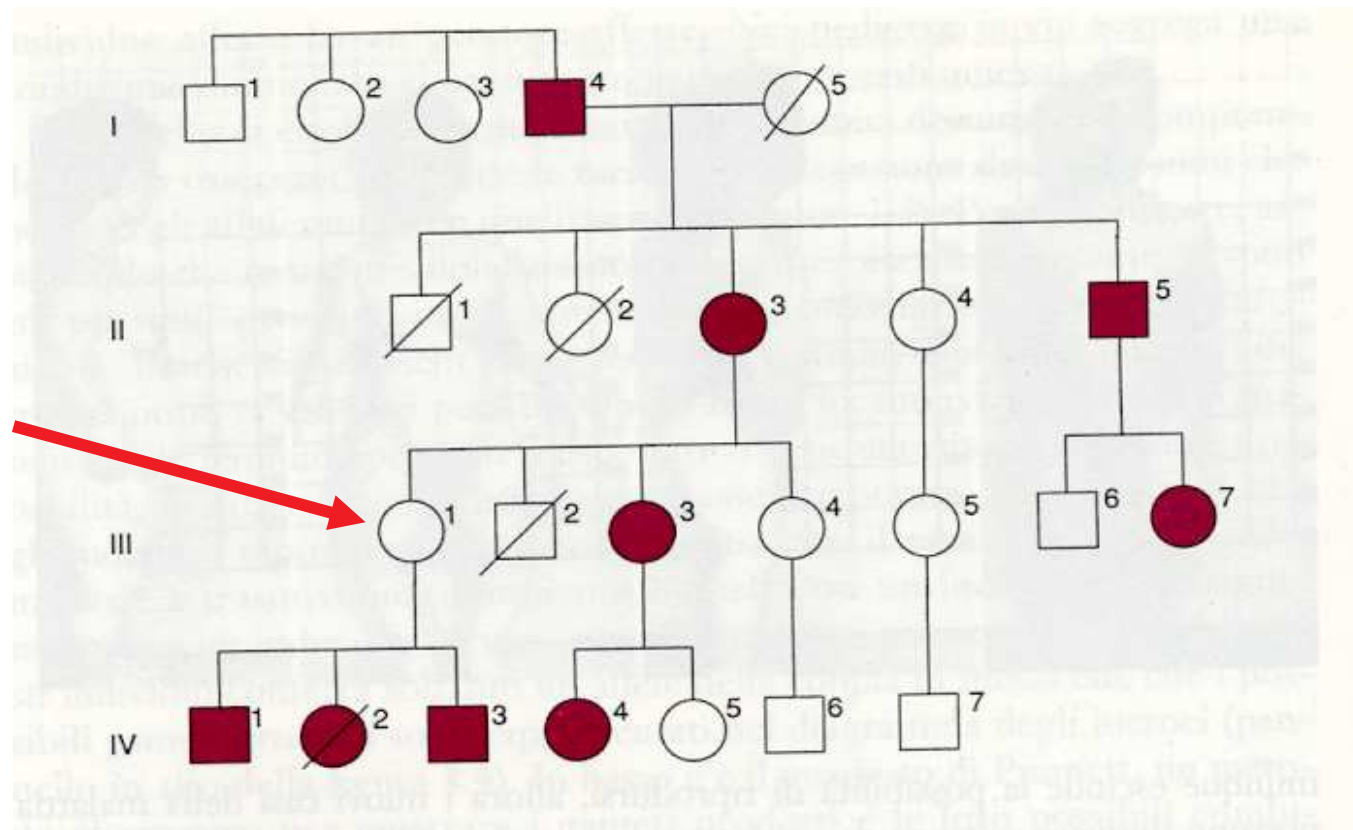
1. Espressività

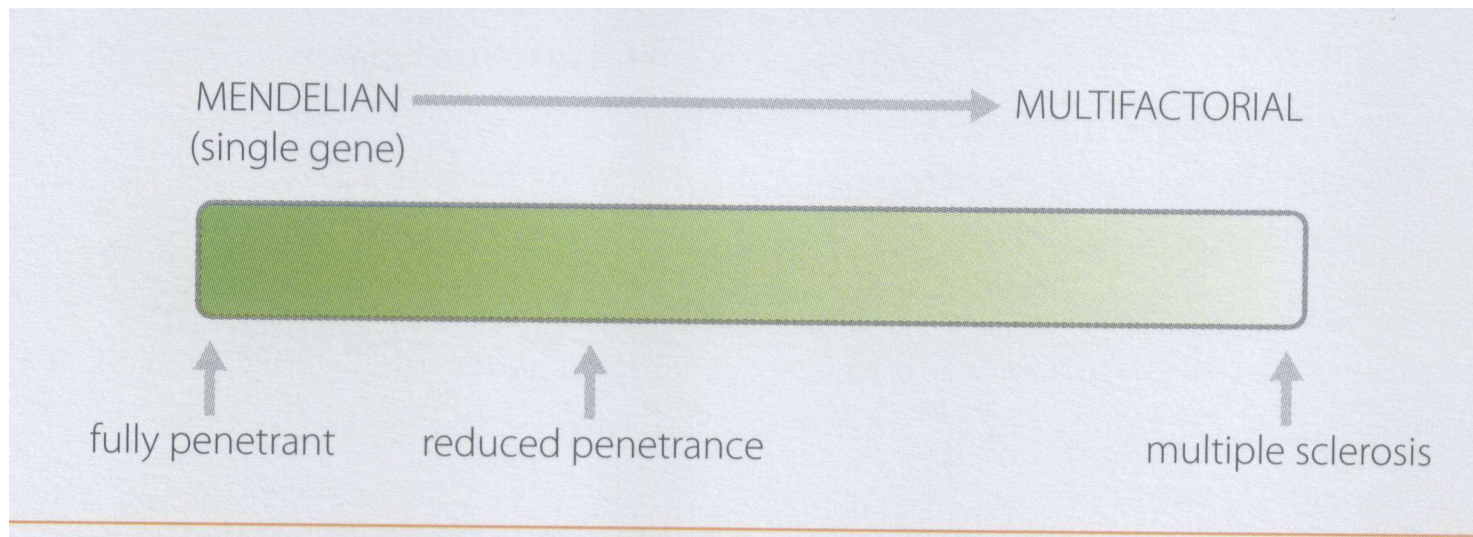
Espressione variabile in S.Marfan (MS)

SINDROME DI MARFAN: dissezione dell'aorta, la causa di morte più frequente

Flo Hyman squadra pallavolo USA Olimpiadi 1984 morì due anni dopo durante un incontro per la rottura dell'aorta

S.Marfan: un difetto della Fibrillina

a) La grande proteina fibrillina è organizzata in più di 50 domini strutturali. (b) Una microfibrilla isolata ha una struttura a collana di perle al microscopio elettronico. (Riprodotta da Kielly et al., (2005) *Advances in Protein Chemistry*, **70**: 405-436 con il permesso di Elsevier).

MS : mutazioni FBN1 e iperespressione TGF beta

2. Penetranza

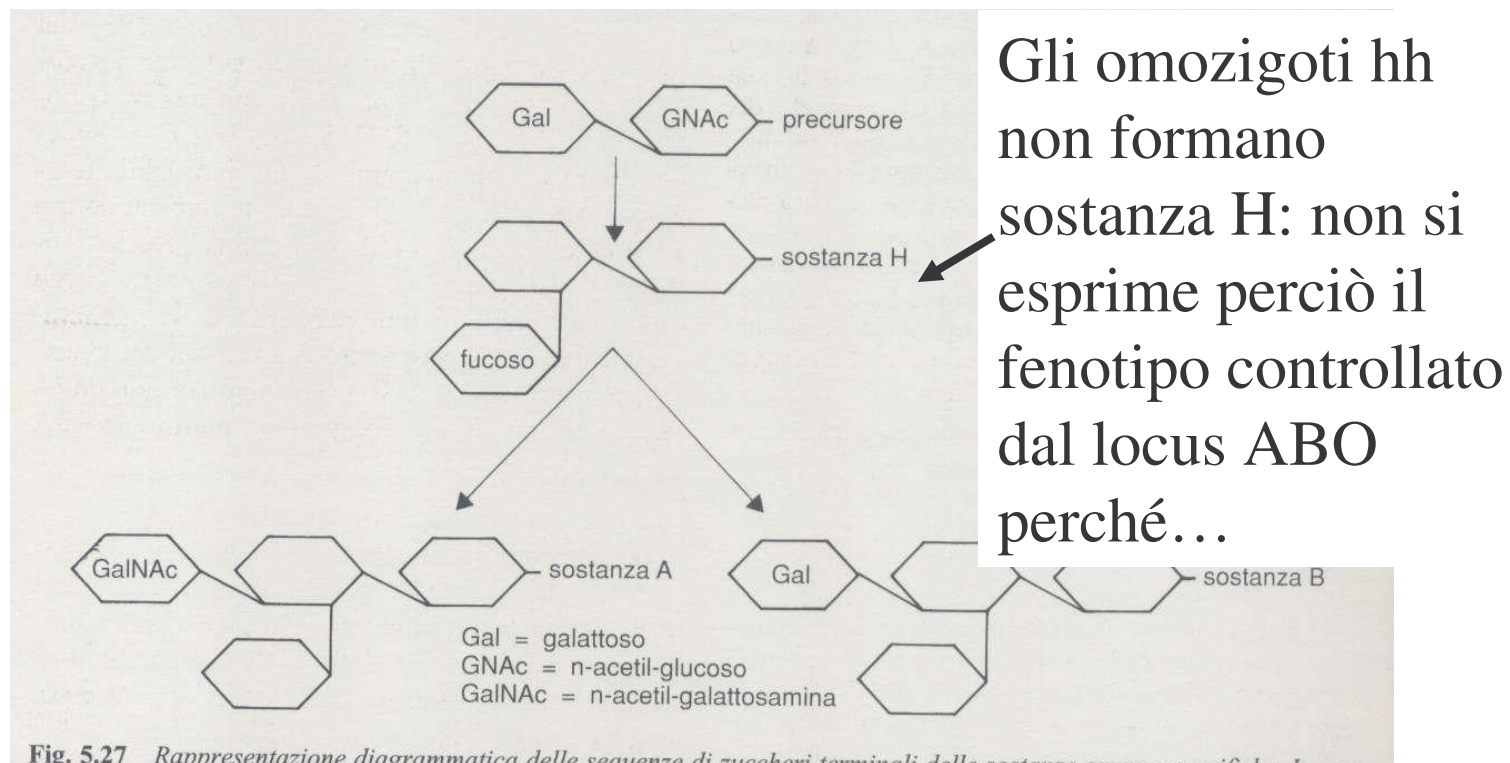
Penetranza ridotta in Eritermalgia AD

9/10 eterozigoti obbligati nel pedigree hanno mostrato la malattia, suggerendo che la penetranza sia circa il 90%

La penetranza

Read A e D Donnai, New Clinical Genetics 2° ed Scion 2011

3. Epistasi

EPISTASI

Fig. 5.27 *Rappresentazione diagrammatica delle sequenze di zuccheri terminali*

Gli omozigoti hh non formano sostanza H: non si esprime perciò il fenotipo controllato dal locus ABO perché…

…le trasferasi specifiche dei gruppi sanguigni A o B non trovano il substrato al quale attaccare gli zuccheri GalNAc (A) o Gal (B)

Il gene epistatico sopprime la penetranza del gene ipostatico

4. Insorgenza tardiva

Insorgenza tardiva in Corea di Huntington (HD)

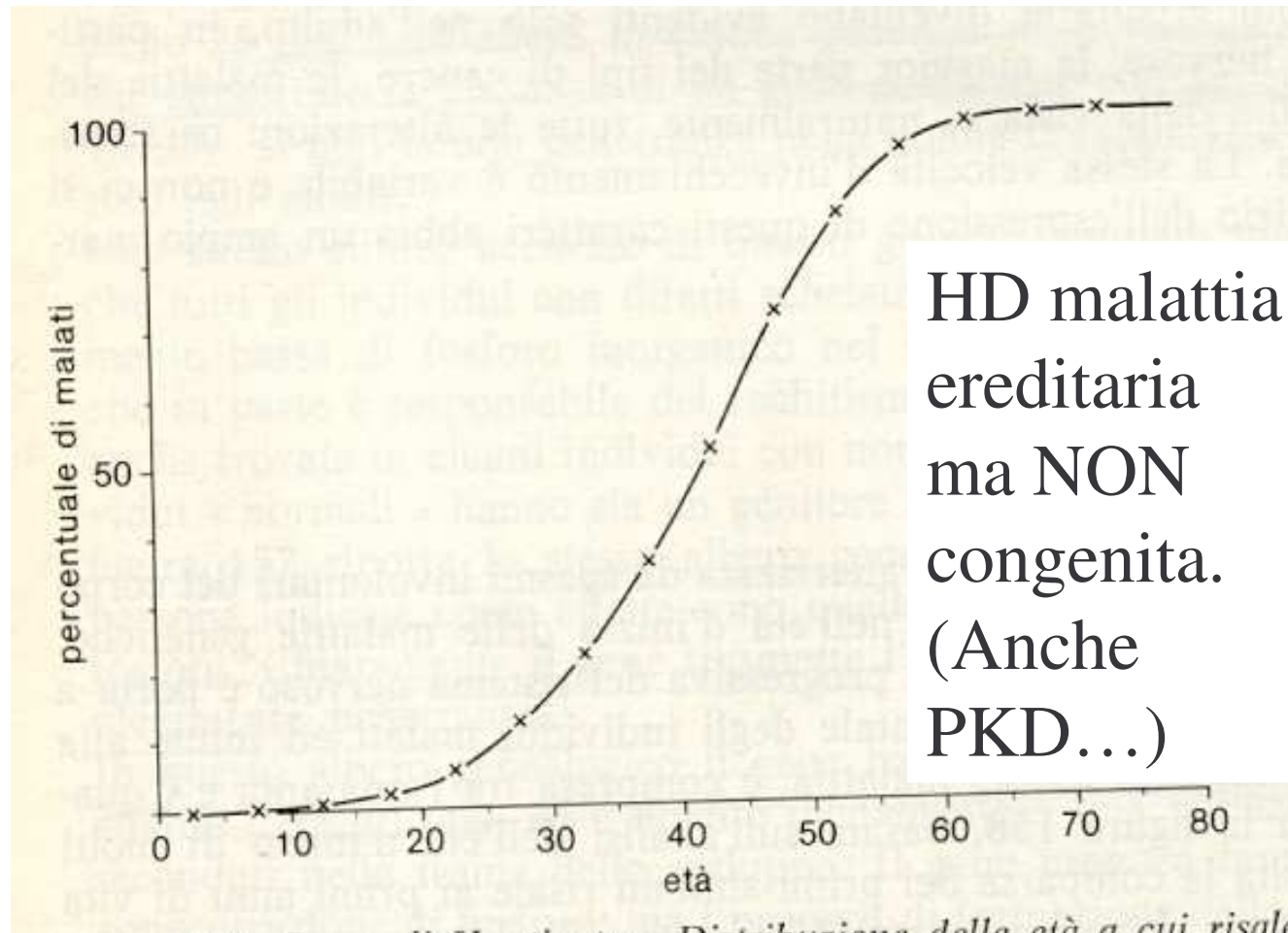
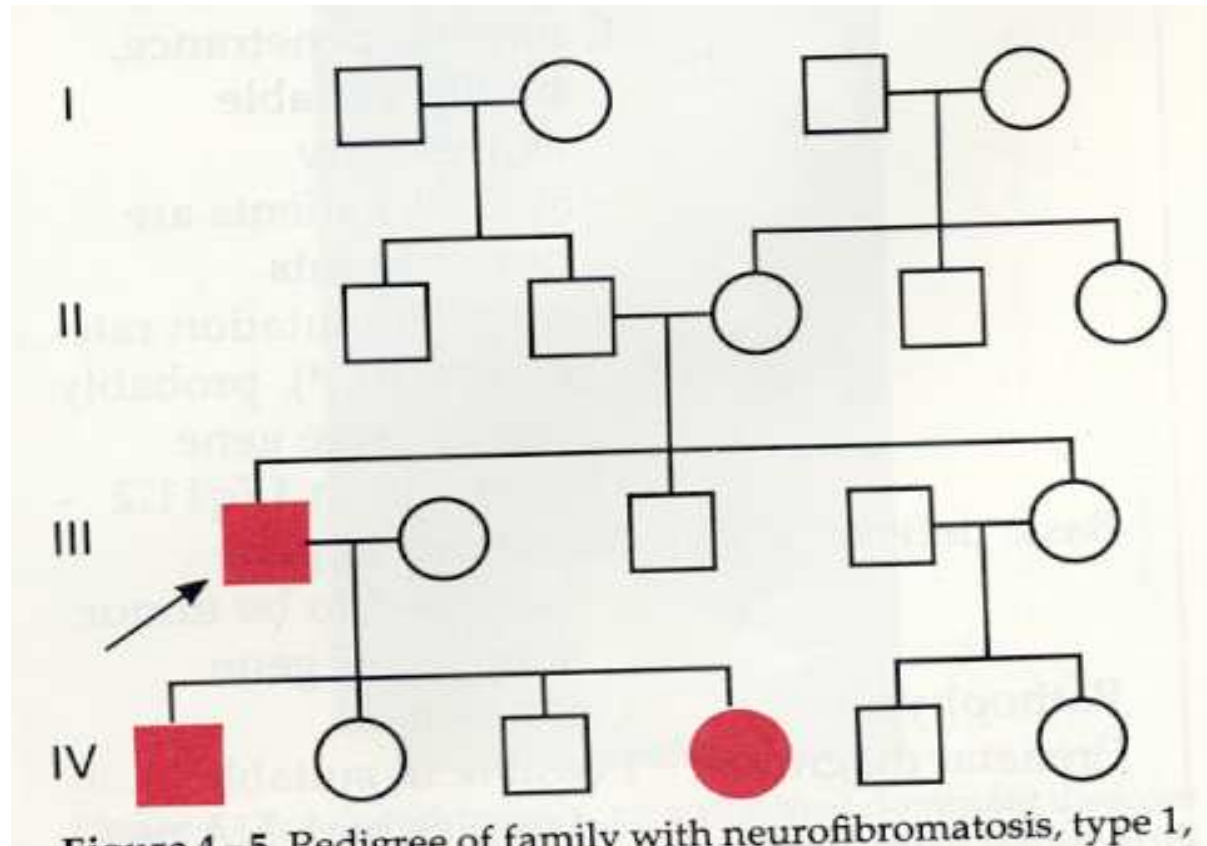
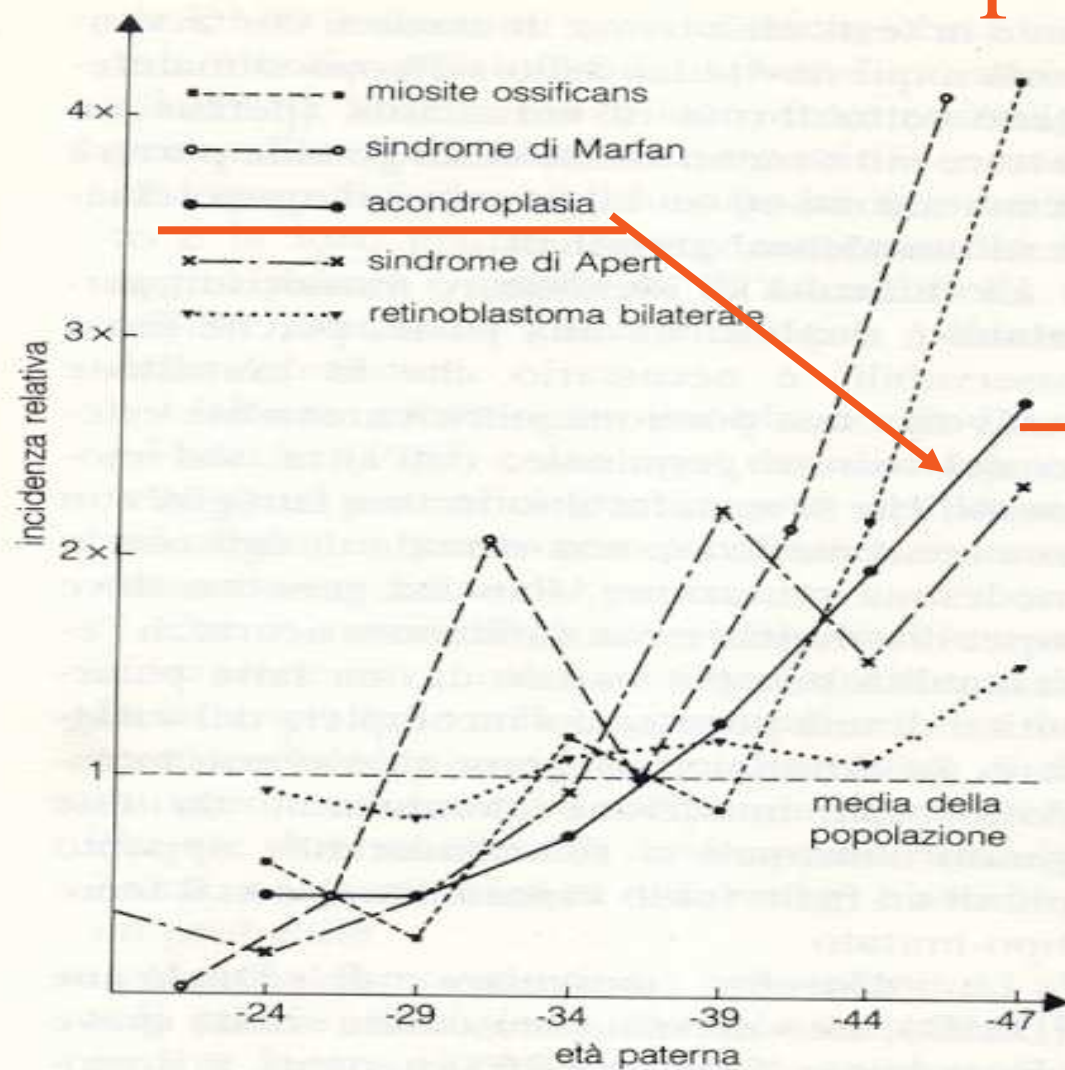
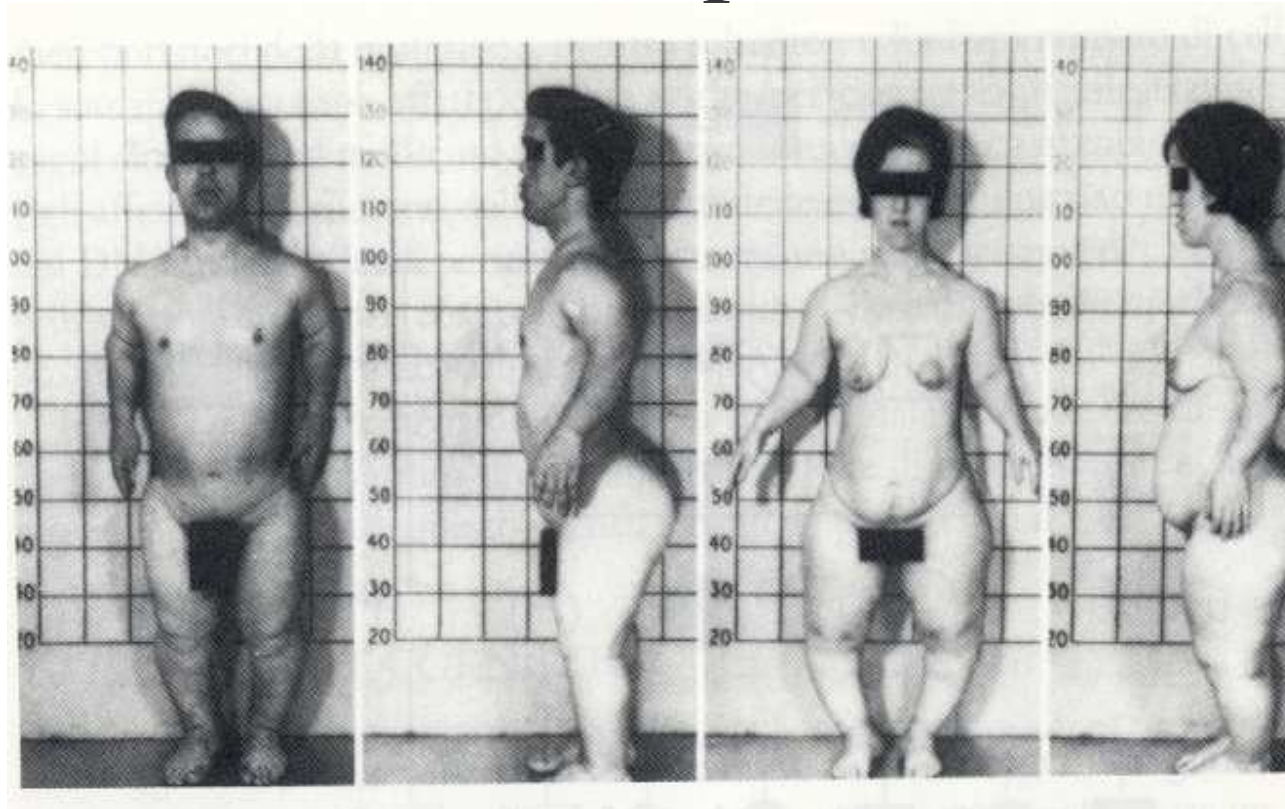
HD malattia ereditaria ma NON congenita. (Anche PKD…)

ESORDIO TARDIVO APKD

Tabella 8.3 – Effetto dell'età sull'espressione delle cisti renali nei pazienti con rene policistico tipo adulto

Età (anni)	**Pazienti sintomatici all'ecografia renale e quadro clinico relativo**
<20	22 %
20	68 %
30	86 %
40	primi sintomi renali
50	insufficienza renale e dialisi
55	morte

In epoca prenatale e postnatale le analisi molecolari identificano nelle famiglie a rischio tutti i soggetti sintomatici e asintomatici che hanno ereditato il gene-malattia

5. Nuova mutazione

Nuova mutazione in NF-1

Tasso di mutazione ed età paterna

Acondroplasia

Mutazioni n.1138 gene FGFR3 aumento di funzione.
“Il nucleotide più mutabile di tutto il genoma umano”

6. Mosaicismo

Mosaicismo

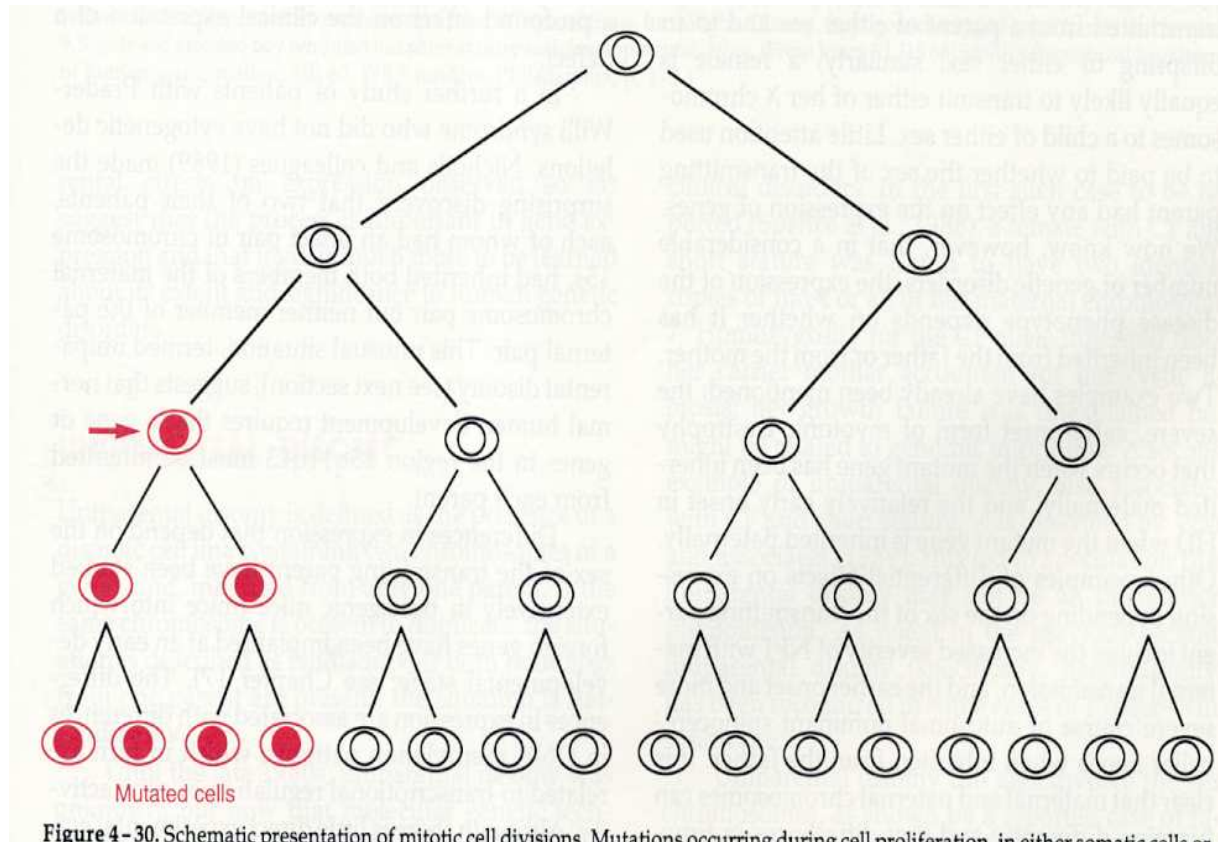
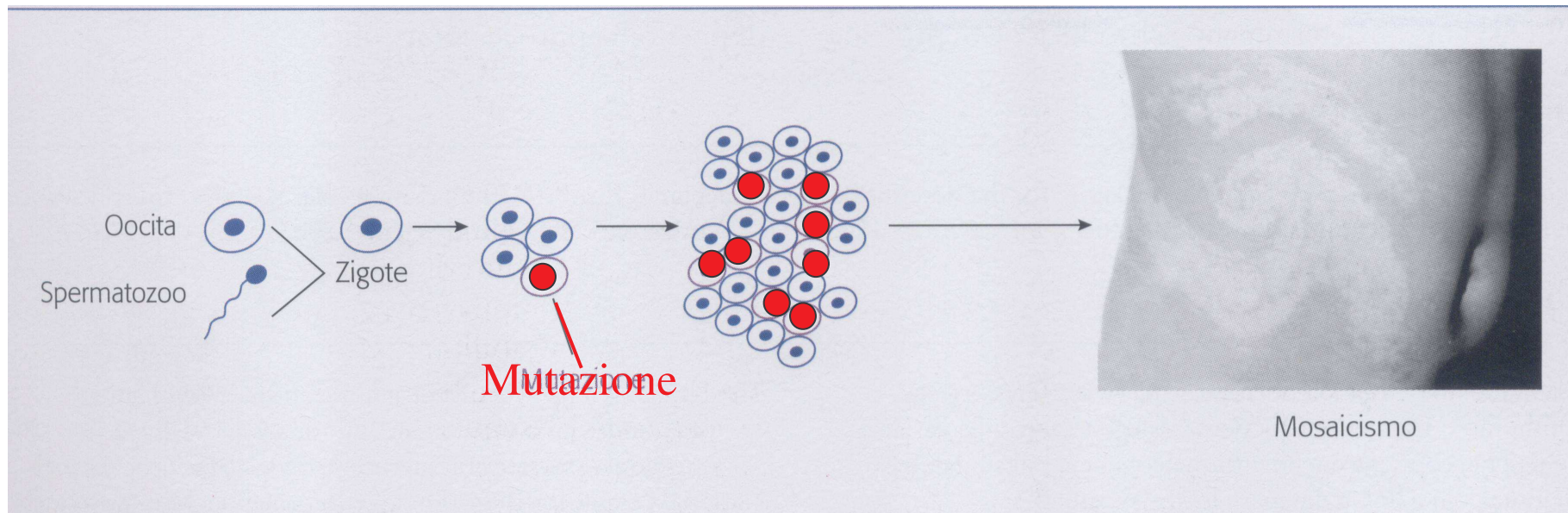
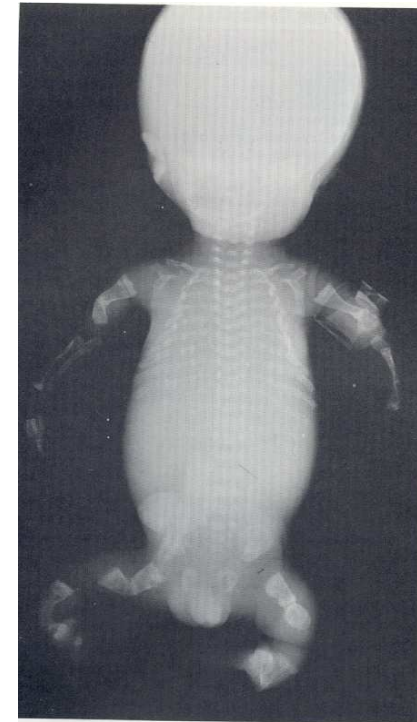
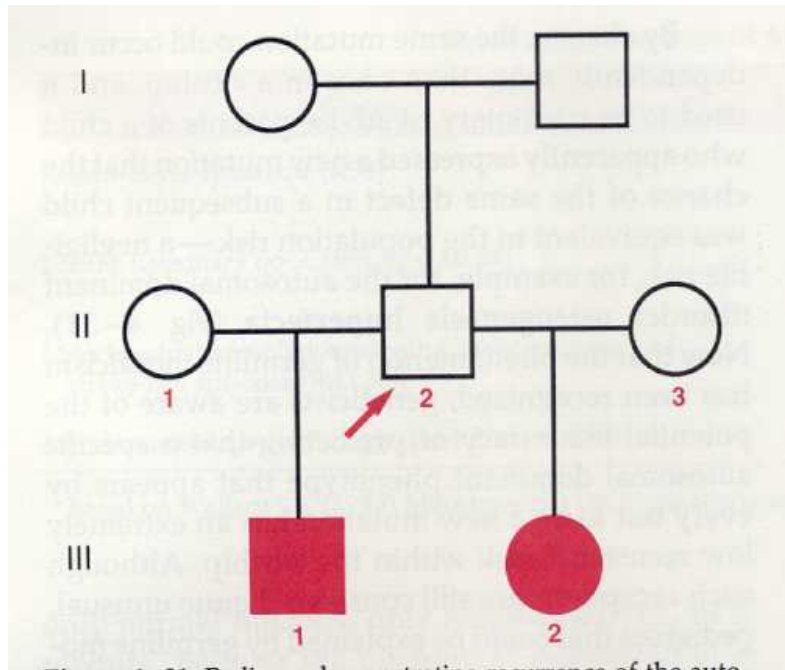



Figure 4 – 30. Schematic presentation of mitotic cell divisions. Mutations occurring during cell proliferation, in either somatic cells or

Mutazione post-zigotica, somatica o germinale

Mosaicismo somatico

Neri e Genuardi, Genet Um e Med, II ed 2010, Fig 2.6

Osteogenesi Imperfetta (OI)

Mosaicismo germinale

Rischio aumentato di avere figli affetti →

Rischio di ricorrenza

Read A e D Donnai, New Clinical Genetics 2° ed, Scion 2011